UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE
MÉDECINE ET PHARMACIE
DOMAINE DE LA MERCI — LA TRONCHE

Année 1973 N° d'Ordre : 55

SYSTÈME HL-A, PSORIASIS et RHUMATISME PSORIASIQUE

THÈSE

présentée à l'Université Scientifique et Médicale
de Grenoble
pour obtenir le Grade de DOCTEUR en MÉDECINE
par

Monsieur Claude CABANES
né le 25 Septembre 1947 à GRENOBLE

soutenue publiquement le 6 Juillet 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. G. CABANEL, Président
P. AMBLARD
R. MAGNIN
Th. BITTER
C. MICOIN

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE
MÉDECINE ET PHARMACIE
DOMAINE DE LA MERCI — LA TRONCHE

Année 1973

N° d'Ordre :

SYSTÈME HL-A, PSORIASIS et RHUMATISME PSORIASIQUE

THÈSE

présentée à l'Université Scientifique et Médicale
de Grenoble
pour obtenir le Grade de DOCTEUR en MÉDECINE
par

Monsieur Claude CABANES
né le 25 Septembre 1947 à GRENOBLE

soutenue publiquement le 6 Juillet 1973 devant la Commission d'Examen :

MM. G. CABANEL, PRÉSIDENT
P. AMBLARD
R. MAGNIN
TH. BITTER
C. MICOIN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur G. CABANEL,

Malgré ses multiples occupations, nous avons toujours trouvé auprès de lui un accueil chaleureux.

Il nous a fait l'honneur de bien vouloir présider notre jury.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY,

Monsieur le Professeur Agrégé P. AMBLARD,

Il nous a fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur R. MAGNIN,

Il a bien voulu accepter de faire partie de notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de nos remerciements respectueux.

Monsieur le Professeur Associé Th. BITTER,

Il a bien voulu nous confier ce travail.

Il a su trouver le temps de nous guider dans notre travail.

Qu'il reçoive ici nos remerciements respectueux.

Monsieur le Docteur C. MICOIN,

Il nous a toujours reçu et conseillé avec la plus grande bienveillance.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Y. SAUDAN,

Il nous a prodigué pendant une année dans son Service de l'Hôpital SANDOZ un enseignement précieux et inlassable.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Au Docteur M. JEANNET,

Malgré la lourde tâche de son laboratoire, il a bien voulu s'intéresser à notre travail. Nous lui devons les déterminations immunologiques.

Qu'il trouve ici nos remerciements respectueux.

Au Docteur G. CHEVALEY, Médecin-Chef de l'Hôpital Cantonal Thermal de LAVEY-LES-BAINS.

- INTRODUCTION -

Depuis longtemps, on avait noté que le psoriasis pouvait s'accompagner de troubles articulaires de type rhumatismal qui permettaient d'admettre l'hypothèse d'une association ne relevant pas uniquement du hasard.

Dès les premières études sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, dermatologues comme internistes décrivirent des cas de psoriasis et de rhumatismes chez les parents des malades étudiés.
Le facteur héréditaire et familial fut alors soupçonné et par la suite, de nombreux travaux confirmèrent ce fait.

Le but de notre travail est de démontrer ce que peut apporter le groupage leucocytaire (système HL-A) dans la recherche génétique de la maladie et de sa complication majeure et par là, de montrer s'il est possible d'évaluer le risque de présenter une telle maladie chez les parents d'un sujet atteint.

Après avoir rappelé ce qu'est le système HL-A, nous ferons état des résultats d'un groupage familial, étudié dans le service du Dr JEANNET (Unité d'Immunologie de Transplantation, Hôpital Cantonal GENEVE). Il s'agit d'une famille dont l'un des éléments, bien connu du Service du Professeur SAUDAN (Hôpital Sandoz, H. C. LAUSANNE), présente un rhumatisme psoriasique.

Puis en nous appuyant sur les études menées par d'autres laboratoires d'histocompatibilité, nous tenterons de définir quel rôle peuvent jouer les associations antigènes HL-A - psoriasis, antigènes HL-A - rhumatismes inflammatoires dans la compréhension du mode de transmission génétique et quel peut en être l'intérêt futur.

SYSTEME PLURITISSULAIRE HL-A

I - HISTORIQUE

Le système HL-A (Human Leucocyte Antigen) est un système complexe dont l'étude a débuté en 1952 avec la découverte par DAUSSET et NENNA d'un anticorps antileucocytaire chez un malade atteint d'agranulocytose et polytransfusé. DAUSSET employa alors une méthode de détection, appelée leuco-agglutination.

En 1954, DAUSSET montre que les agglutinines leucocytaires sont des iso-anticorps suscités par de nombreuses transfusions.

La recherche d'anticorps antileucocytaires est poursuivie par VAN LOGHEM et PAYNE.

En 1958, DAUSSET postule l'existence de l'antigène leucocytaire Mac présent dans 60 % de la population française.

En raison de la polyspécificité des sérums, l'étude sérologique est difficile à interpréter : KILLMAN peut alors décrire 4 antigènes leucocytaires.

La même année, PAYNE et VAN ROOD découvrent séparément, chez des multipares, des anticorps antileucocytaires qui, par leur relative monospécificité, facilitèrent la détection de la plupart des antigènes leucocytaires actuellement décrits.

VAN ROOD en 1962, met en évidence un système diallélique 4a et 4b ; la même année, SHULMAN décrit l'antigène PlGrLyBl.

L'amélioration des techniques de détection et l'emploi de méthodes adéquates pour analyser les sérums se révèlent fructueux.

Pendant les années 64-65, VAN ROOD décrit 12 antigènes ; PAYNE et BODMER, de leur côté, définissent un système à deux allèles, puis à trois allèles (LA 1, LA 2, et LA 3).

DAUSSET et YVANYI par d'autres méthodes mettent en évidence 10 antigènes et surtout émettent l'hypothèse d'un système unique appelé Hu-1 (Histocompatibilité Humaine N° 1) : un locus génétique complexe contrôlant un grand nombre d'antigènes de transplantation sur un mode homologue du système H2 de la souris (*).

Les différentes équipes organisent des confrontations (à LEYDEN en 1965, TURIN en 1967) où les participants examinent les mêmes leucocytes avec leurs meilleurs "groupes" d'antisérums selon des techniques différentes. Une concordance nette fut établie entre des antigènes décrits indépendamment : par exemple, l'antigène 1 (Mac) de DAUSSET est analogue à 8a (VAN ROOD), LA-2 (PAYNE), B1 (SHULMAN) et 2 (TERASAKI).

L'organisation génétique du systèmea pu être alors précisée grâce aux typages leucocytaires des familles entrepris entre autres par VAN ROOD, DAUSSET, AMOS, CEPPELINI.

Au cours du"Workshop" de TURIN en 1967, l'évidence d'un système génétique unique s'imposa et il fut convenu de l'appeler HL-A (Human leucocyte Antigen).

Ultérieurement, une nomenclature internationale fut adoptée au Workshop 1970 en Californie.

(*) GOREN en 1937, mit en évidence chez la souris le premier facteur d'histocompatibilité qui était contrôlé par un locus nommé ultérieurement locus H2, gouvernant l'existence des antigènes érythrocytaires et des gènes de compatibilité de greffes de peau. SNELL proposa d'appeler gènes d'histocompatibilité les gènes contrôlant le devenir des greffes. Ces gènes sont situés dans une étroite région chromosomique et peuvent être séparés par crossing-over. Chez la souris, le locus H2 contrôle le système principal d'histocompatibilité ; très complexe, il comprend au moins 20 allèles qui sont dominants ; antigèniquement puissant, il oppose une forte barrière aux allogreffes.

II - DETERMINATIONS SEROLOGIQUES

A) METHODES UTILISEES

1 - Leuco-agglutination

La méthode la plus ancienne ; il en existe deux variétés suivant le mode d'isolement des leucocytes qui préserve ou non le complément (c') :

- la leuco-agglutination de DAUSSET à partir de sang défibriné (L.A.D) conserve le c'.

- la leuco-agglutination (L.A.S) de VAN LOGHEM (utilisée par VAN ROOD) fait usage de Séquestrène (EDTA) pour recueillir le sang ce qui inhibe le c'.

En 1964, PAYNE préconise une micro-méthode sans huile. La L.A.S donne des résultats plus reproductibles, la L.A.D est plus sensible mais donne des réactions faussement positives.

Actuellement, elles sont supplantées par deux autres techniques.

2 - Fixation du complément (R.F.C)

D'abord utilisée pour l'étude des antigènes plaquettaires, SHULMAN l'utilise pour détecter l'antigène PlGrLyBl (idem Mac). Actuellement, la R.F.C est employée

conjointement avec la cytotoxicité pour la détection et la description de la plupart des antigènes HL-A (SVEJGAARD).

3 - Lymphocytotoxicité

C'est la méthode utilisée le plus couramment actuellement pour le groupage leucocytaire.

D'abord utilisée par WALFORD, AMOS, ENGELFRIET et DAUSSET, la méthode fut améliorée par TERASAKI qui, grâce à sa micro-méthode permet d'économiser les antisérums difficiles à obtenir ou à purifier.

B) LES ANTISERUMS

Ils peuvent provenir d'origine animale, mais le plus souvent, ils sont d'origine humaine : malades poly-transfusés, les receveurs d'homogreffes rénales, les multipares et les volontaires immunisés.

- Les animaux :

. Les animaux inférieurs (lapin, cobaye, chien, rat) immunisés avec des plaquettes ou des leucocytes produisent des antisérums de titre élevé mais, mis à part ceux des lapins (ALBERT 1969), ils ne peuvent pas différencier les antigènes leucocytaires humains.

. Chez les primates non humains (chimpanzé), BALNER obtient de meilleurs résultats ; les

antisérums produits détectent les antigènes 4a, 4b et HL-A7.

- Les polytransfusés produisent des anticorps antileucocytaires et antiplaquettes : ce furent les premiers réactifs employés (DAUSSET 1958).

- Les anticorps cytotoxiques sont mis en évidence chez les transplants rénaux, après rejet de greffe, mais ils sont rarement employés pour le typage leucocytaire.

- Les sérums des multipares sont adoptés comme réactifs par la majorité. Ces anticorps n'ont pas le caractère de polyspécificité de ceux détectés chez les polytransfusés.

- Les donneurs immunisés volontairement par de petites transfusions de sang répétées (CEPPELINI), par des homogreffes de peau ou par des homogreffes cutanées suivies d'injections de leucocytes (WALFORD) produisent de très bons antisérums.

C) ANALYSE DES REACTIONS

Pour prouver la réalité d'un groupe leucocytaire, il faudrait à l'égal de la sérologie des groupes érythrocytaires, utiliser des sérums monospécifiques dont les réactions sont sans équivoque et disposer en même

temps d'une technique sûre et reproductible. Dans les premières recherches, VAN ROOD n'ayant pas ces anti-sérums, utilisa la statistique et l'ordinateur : il fit analyser au moyen du test X2 de FISCHER les 6600 réactions obtenues par le typage un à un des leucocytes des mêmes 100 donneurs par 66 sérums leucoagglutinants provenant de multipares.

REACTIONS :		avec sérum 1	
		+	-
avec	+	a	b
sérum 2	-	c	d

a = nombre d'individus positifs avec les deux sérums
b = nombre d'individus négatifs avec sérum 1 et positifs avec sérum 2
c = nombre d'individus positifs avec sérum 1 et négatifs avec sérum 2
d = nombre d'individus négatifs avec les deux sérums
N = nombre de sujets testés.

$$X^2 = \frac{(ad-bc)2\ N}{(a+b)\ (a+c)\ \ (b+d)\ (c+d)}$$

$p < 0,001 \quad$ pour $\quad X^2 > II$

VAN ROOD montra l'existence d'un groupe leucocytaire appelé 4a (4 sérums ayant entre eux des valeurs élevées de X^2) et d'un deuxième groupe 4b (défini par un groupe de 7 sérums).

L'emploi de cette méthode se généralisa (PAYNE, BODMER, DAUSSET, TERASAKI, CEPPELINI, etc...) et fut perfectionné par DAUSSET (coefficient de corrélation $r = \sqrt{\frac{X^2}{N}}$).
On peut ainsi identifier la majorité des spécialités leucocytaires.

L'absorption des sérums est indispensable pour les rendre monospécifiques (WALFORD). Dans le système HL-A, certaines spécificités sont associées, par exemple HL-A3 et HL-A7, et les anticorps détectés sont des mélanges d'anti-HL-A3 et 7 qu'il faudra absorber pour obtenir un sérum monospécifique. L'existence de réactions croisées entre antisérums rend la tâche difficile.

III - LES ANTIGENES DU SYSTEME HL-A

- Ubiquité des antigènes HL-A

Les antigènes HL-A sont bien des antigènes tissulaires car ils ont été retrouvés sur les cellules de nombreux tissus ; non seulement lignées leucocytaires et plaquettaires, mais aussi rein, foie, placenta, rate... Ils sont présents sur les fibroblastes, les cellules de la peau, l'endothélium des vaisseaux. Leur présence a pu être démontrée avec des broyats d'organes (DAUSSET) par absorption d'un anticorps de titre et de spécificité déterminés.

Leur présence sur les éléments de la lignée érythrocytaire est admise jusqu'au stade réticulocytaire, mais reste discutée pour les érythrocytes (MORTON). Les hématies sont dépourvues d'antigènes à l'exception des antigènes du groupe 5 de VAN ROOD, mais celui-ci ne fait pas partie du système HL-A.

- Caractérisation biochimique des antigènes HL-A

L'étude chimique a été entreprise à partir de cellules lymphoïdes en culture ou de cellules spléniques (DAVIES). Les antigènes sont situés sur la membrane cellulaire. Ce sont des glycoprotéines de poids moléculaire voisin de 20 000 à 50000. On retrouve une similitude de comportement physique et chimique des antigènes HL-A et des antigènes du système H2 de la souris. Les antigènes HL-A, solubles, lyophilisés sont stables pendant deux ans.

Ces constatations font envisager la possibilité de les utiliser pour induire la tolérance du receveur d'organe, vis-à-vis des antigènes de son donneur éventuel. L'obtention de cette tolérance spécifique serait la thérapeutique immunosuppressive idéale.

IV - CONCEPTION ACTUELLE DU SYSTEME HL-A

Les études génétiques (CEPPELINI, DAUSSET, KISMEYER-NIELSEN, TERASAKI) ont montré que ce système qui semble localisé sur une paire de chomosomes autosomaux, comporte deux sub-loci partiellement définis ; les sub-loci sont multi-alléliques.

Le premier sub-locus ou série "LA" comprend actuellement 12 antigènes (cf. fig. 1).

Le deuxième sub-locus ou série "4" comprend plus de 16 gènes allèles. Des gènes "muets" sont peu probables et la minime fraction allélique non encore déterminée (x et y de la figure 1) le sera sans doute prochainement.

Les deux loci sont bien distincts, bien qu'étroitement liés : on observe 1 à 3 % de recombinaison (crossing-over).

L'existence d'autres sub-loci demeure possible. WALFORD a décrit un troisième sub-locus à 5 allèles multiples. Pour MICKEY, l'ancien système 4a-4b de VAN ROOD formerait un troisième sub-locus.

Les antigènes sont associés entre eux de façon alléatoire sauf pour certaines paires : par exemple, HL-A1 et HL-A8,

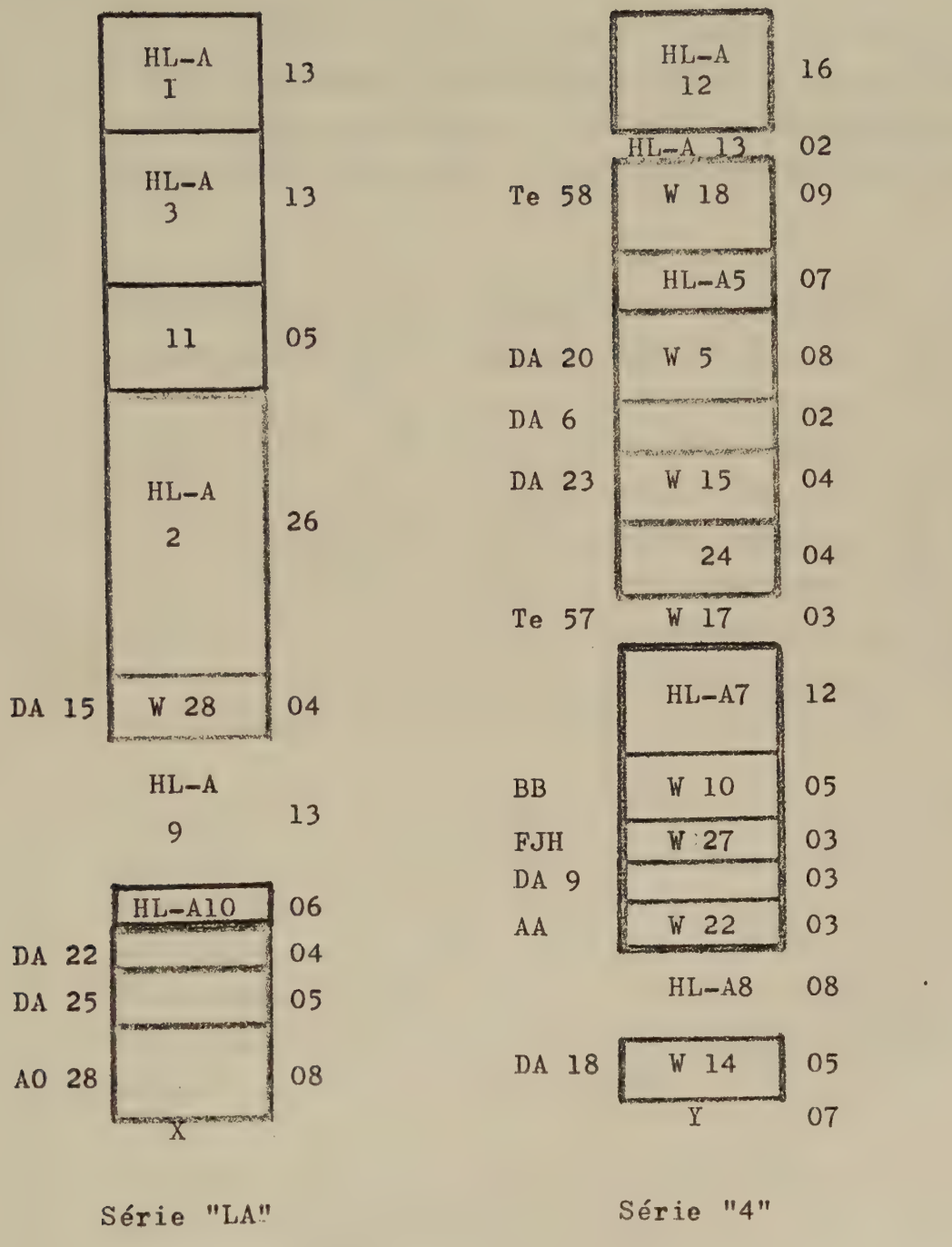


Fig. I. - Fréquence génique des allèles aux deux loci HL-A. Les différents allèles pour les deux loci HL-A sont représentés de haut en bas, en proportion de leur fréquence génique (indiquée à droite). La terminologie officielle comporte les abréviations HL-A ou W suivies d'un nombre. Les spécificités présentant des réactions croisées sont figurées contiguës dans un même cadre.

HL-A3 et HL-A7. On dit qu'il y a entre eux un "désiquilibre de linkage" qui est objectivé par un coefficient d'association génétique et par la transmission en bloc aux enfants des unités chromosomiques portant le système HL-A.

CEPPELINI, puis les travaux ultérieurs d'AMOS, DAUSSET, KISMEYER-NIELSEN et TERASAKI sur les analyses des familles dans le but de déduire la transmission des antigènes leucocytaires, ont montré qu'un même chromosome ne peut porter plus d'un des antigènes de chacun des deux subloci, constituant l'haplotype (par exemple HL-A1 du premier sub-locus et HL-A8 du deuxième sub-locus). Par conséquent, un individu pourra posséder au maximum 4 antigènes : la conjonction de deux haplotypes constitue le génotype, par exemple HL-A 1/8 et HL-A 3/5.

L'étude d'un grand nombre de familles a confirmé le caractère mendélien de la transmission antigénique. Ainsi, chaque individu reçoit un haplotype paternel a ou b et un haplotype maternel c ou d (cf. fig. II). Les antigènes HL-A apparaissent comme des caractères codominants. Des exceptions ont été cependant notées ; KISMEYER-NIELSEN signale des cas de recombinants.

Il faut noter encore qu'il existe des variations dans la répartition des antigènes en fonction du facteur racial. ALBERT et BODMER ont particulièrement étudié cette répartition. Ils constatèrent ainsi que chez les Noirs américains, la fréquence des antigènes HL-A8 et W15 était de 13 % et 1 % et que chez les Asiatiques, elle est respectivement de 0 % et 16 %. Il existe d'autres différences, mais elles sont beaucoup moins significatives. Il est cependant nécessaire d'en tenir compte dans l'analyse de groupe de malades quand on veut étudier la susceptibilité du système HL-A à certaines maladies.

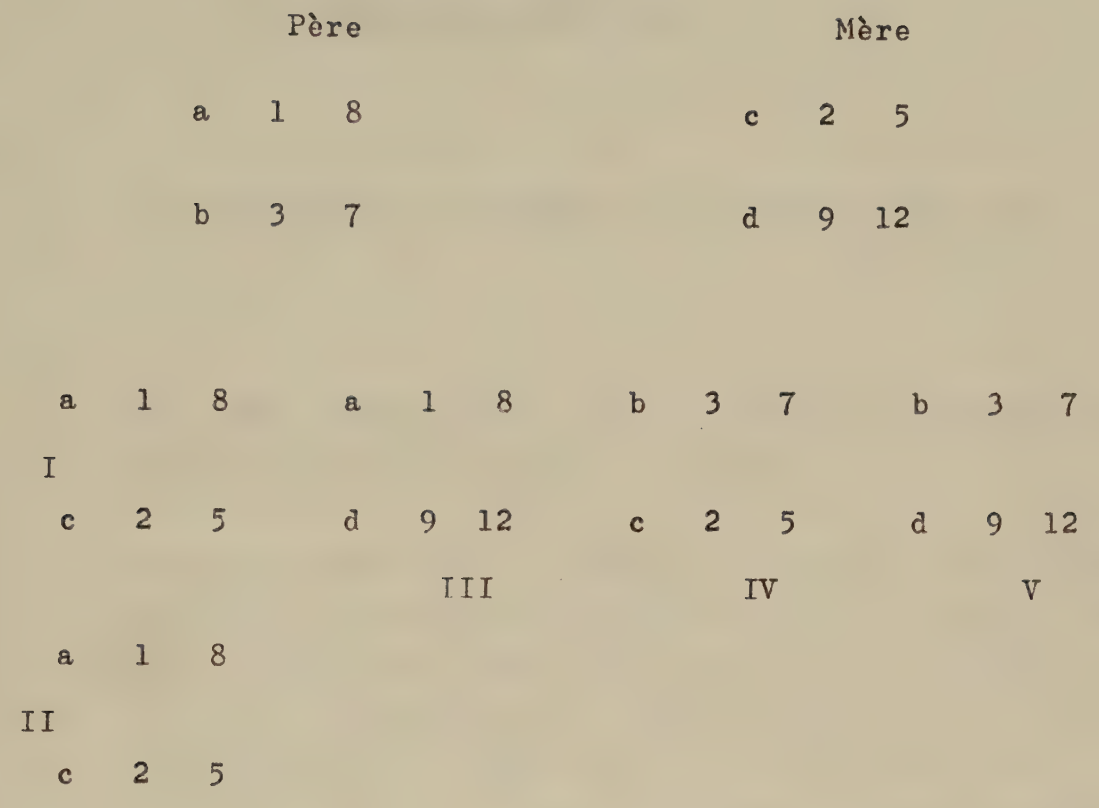


Fig. II - Génétique du système HL-A
Les haplotypes (a, b, c, d) ségrègent selon les lois de la transmission Mendélienne.
La détermination des génotypes permet de caractériser 3 types de relation génétique :

- HL-A identiques (germains I et II),
- HL-A semi-identique ou haplo-identique (parents/enfants, germains I ou II et III, I ou II et IV, III et V, IV et V).
- HL-A différents (germains I ou II et V).

V - ROLE DU SYSTEME HL-A

A) IMPORTANCE DU SYSTEME HL-A EN TRANSPLANTATION

Dès 1901, LOEB avait entrevu le rôle des facteurs héréditaires dans le devenir des greffes.

GORER en 1937, met en évidence un facteur d'histocompatibilité contrôlé par le locus H2 (chez la souris). SNELL établit pour les greffes tumorales chez la souris, des lois qui conduisirent aux règles fondamentales de la transplantation chez l'homme. Le donneur ne doit pas posséder dans ses tissus d'antigènes d'histocompatibilité qui soient absents chez le receveur, car alors il s'établit un conflit immunologique entre les cellules du receveur et celles du donneur aboutissant à l'élimination des cellules étrangères à l'hôte.

A l'exemple de la souris, la recherche d'antigènes de transplantation par l'analyse des systèmes érythrocytaires chez l'homme est décevante, sauf pour le système ABO qui tient une place à part.

FRIEDMANN et RAPAPORT vers 1961, montrèrent que les leucocytes humains ainsi que la peau portaient des antigènes de transplantation et qu'ils étaient susceptibles de créer une immunité de greffe. WALFORD trouva chez l'homme des anticorps antileucocytes consécutifs à des homogreffes de peau.

Actuellement, dans l'hypothèse d'un système HL-A composé de deux loci, on peut pratiquer une évaluation de la compatibilité entre le donneur et le receveur. Ainsi, la recherche du meilleur donneur (par exemple pour les transplantations rénales) peut se faire d'une part au sein de la famille et d'autre part parmi les sujets non apparentés (donneurs-cadavres surtout). La compatibilité entre receveur et donneur s'effectue généralement par ordinateur. Un premier tri concerne la compatibilité ABO, puis la compatibilité HL-A. Un second tri est fonction de l'existence éventuelle d'anticorps antileuco-plaquettaires : les receveurs ayant une épreuve de compatibilité croisée (cross-match) positive vis-à-vis des lymphocytes du donneur, sont éliminés.

B) AUTRES INCIDENCES DU SYSTEME HL-A

- Rôle de défense de l'individu et de l'espèce

La susceptibilité à certains virus oncogènes est liée, chez la souris, à la formule antigènique du système H2, dont le système HL-A est l'équivalent chez l'homme.

Ces virus oncogènes, qui sont des virus RNA, se recouvrent en partie de la membrane cellulaire de l'hôte au moment de leur reproduction par bourgeonnement à la surface de la cellule.

DAUSSET supposa dès 1968 qu'il était logique de penser que la formule antigènique de ce manteau membraneux

puisse jouer un rôle lors de la pénétration dans la cellule de l'hôte suivant. Un individu aura donc d'autant plus de chance de rejeter comme une greffe un virus ainsi "déguisé", qu'il aura lui-même une formule antigènique plus différente de celle de l'hôte précédent.

Il est donc possible que l'immunisation contre les antigènes cellulaires de surface puisse jouer un rôle dans la protection contre certains micro-organismes.

DAUSSET émet l'hypothèse que la fréquence moindre des cancers en général chez la femme pourrait s'expliquer par les immunisations foeto-maternelles contre les antigènes HL-A. De même, les fréquences très diverses de certains cancers dans les différentes populations du globe pourraient alors trouver une explication.

- D'autre part, les antigènes HL-A se trouvant sur les membranes cellulaires et essentiellement sur les membranes périphériques, apparaissent comme les bastions avancés de l'individualité.

Ainsi, on a recherché les antigènes HL-A dans toutes les maladies sub-aiguës ou chroniques présentant deux caractères particuliers :

1 - une étiologie inconnue ou bien une étiologie virale suspectée (par exemple origine virale de la polyarthrite rhumatismale ou de la maladie de Hodgkin).

2 - un phénomène héréditaire certain ou vague.

Les travaux des principaux laboratoires d'histocompatibilité se sont donc orientés vers différentes maladies.

Les premières études ont porté sur la maladie de Hodgkin (1967). AMIEL, ZERVAS, puis FORBES et MORRIS en Australie, ont essayé de découvrir une variation significative d'un ou plusieurs antigènes HL-A chez les patients présentant un Hodgkin par rapport à un groupe de contrôle.

Plus récemment, VAN ROOD et surtout BODMER, ont montré qu'actuellement on ne pouvait prouver aucune association notable avec un quelconque antigène HL-A.

En 1970, WALFORD rapporta une corrélation entre antigènes HL-A (HL-A2 et HL-A1) et la leucémie lymphoïde aiguë chez seulement 10 malades. Cependant, des travaux ultérieurs de KOURILSKY et de DAUSSET, ne parviennent pas à confirmer cette corrélation.

D'autres maladies furent étudiées :

1 - La glomérulonéphrite chronique, en 1969, par PATEL et TERASAKI, qui montrèrent une élévation significative de HL-A2.

2 - Le lupus érythémateux systémique, en 1970 par WALFORD, qui montra une corrélation positive avec W 15 ; ce qui fut confirmé par les travaux de BODMER et MACDEVITT.

3 - La maladie coeliaque de l'adulte (STOKES - 1972).

4 - L'hépatite chronique autoimmune (MACKAY - 1972).

5 - Et plus récemment, la polyarthrite rhumatismale, le psoriasis et la spondylarthrite ankylosante.

ETUDE FAMILIALE

Nous avons été amenés à grouper (système HL-A) une famille dont un des membres présente un rhumatisme psoriasique et dont d'autres éléments présentent un psoriasis.

Cette étude a été entreprise, en accord avec tous les membres de la famille, afin de déterminer, grâce au typage leucocytaire, quels sont les éléments qui ont le plus grand risque de présenter un psoriasis ou bien un rhumatisme inflammatoire de type rhumatisme psoriasique.

Nous avons pu étudier et typer 16 membres de la famille Pac... .

I - ETUDE DE CAS

1er cas : Pac... Jean (1918) (I4)

Il s'agit d'un sujet, bien connu du Service du Professeur SAUDAN où il a fait l'objet de nombreux contrôles médicaux, sérologiques et radiologiques.

A) Antécédents personnels :

- A l'âge de 6 ans : épisode d'albuminurie à

"haute dose" pendant 2 à 3 mois, sans explication véritable et non accompagnée d'arthralgies.

- A 32 ans : à l'occasion d'un surmenage professionnel est apparu un psoriasis (début à la face et au cuir chevelu).

- A 48 ans : sont apparues des arthropathies inflammatoires, symétriques, touchant d'abord les pieds, puis les genoux, les poignets, et les mains.
Les poussées inflammatoires sont non synchrones avec les poussées psoriasiques ; la sérologie est négative.

B) Actuellement :

1 - Sur le plan clinique :

- Psoriasis : prédomine au cuir, région dorsale et abdominale, évolue par poussées ; il n'existe pas de psoriasis des ongles.

- Manifestations articulaires :

+ Atteintes inflammatoires certaines : chevilles, poignets, 3ème métacarpophalangienne (MCP) gauche, interphalangienne proximale (IPP) du 2ème doigt droit et du 3ème doigt gauche et la trapézo-métacarpienne gauche.

+ Arthralgies : épaule gauche, coudes droit et gauche, toutes les interphalangiennes droites comme gauches, genoux droit et gauche.

+ Par ailleurs : raideur matinale dorso-lombaire.

2 - Sur le plan radiologique :

- Mains : pincement des IPP.

- Pieds :

+ Erosion de la face externe de la tête du 5ème métatarsien gauche.

+ Erosion de la face interne de l'extrémité distale de la 1ère phalange du gros orteil gauche.

+ Pincement de la métatarsophalangienne du gros orteil droit.

- Articulation sterno-claviculaire : irrégularités avec zone de sclérose et aspect géodique des deux surfaces articulaires intéressées.

- Articulations sacro-iliaques et colonne dorso-lombaire : normales.

3 - Sur le plan biologique :

- Latex (facteur rhumatoïde) : rapide et lents négatifs.

- C-réactives protéines : positives.

- Vitesse de sédimentation globulaire : 37 (1ère heure)

- Acide urique : 6,5 mg/100 ml.

- Electrophorèse des protéines : normale.

C) Traitement :

- A eu des sels d'or, avec un résultat positif, mais effets secondaires (apparition d'efflorescences micro-pustuleuses).

- Actuellement, traité par anti-inflammatoire (Profenid)* et par Azathioprine, puis Methotrexate depuis novembre 1972.

2ème cas : Del... Pac... Madeleine (1912) (I 2)

Soeur du précédent : présente un psoriasis depuis l'âge de 27 ans et aurait présenté des atteintes articulaires inflammatoires (niveau des pieds gauche et droit) qui auraient fait alors évoquer une polyarthrite.

Le status actuel ne révèle aucune atteinte articulaire.

3ème cas : Duf... Laurence (1967) (III 3)

Petite nièce du probant ; présente un lichen depuis un an environ (suivi par le service de Dermatologie).

4ème cas : Duf... Christiane (1943) (II 3)

Nièce du probant ; présente une première poussée de psoriasis (face postérieure des bras et des avant-bras) depuis peu.

Les autres membres restants ont eu un examen clinique, mais aucune atteinte cutanée ou articulaire n'a pu être retenue.

II - METHODES

La détermination des antigènes HL-A a été faite dans l'unité d'histocompatibilité de l'Hôpital Cantonal de GENEVE (Service du Dr JEANNET).

La méthode utilisée est la méthode de microlymphocytotoxicité selon TERASAKI (méthode dite du NIH), testant de 25 à 28 antigènes.

III - RESULTATS

Les résultats sont reproduits sur le tableau N° 3.

IV - REMARQUES

La première constatation que nous pouvons faire devant ces résultats du groupage leucocytaire est la présence de l'haplotype HL-A 1 / W 17 chez tous les membres présentant une atteinte cutanée : I 4, I 2, III 3 et II 3.

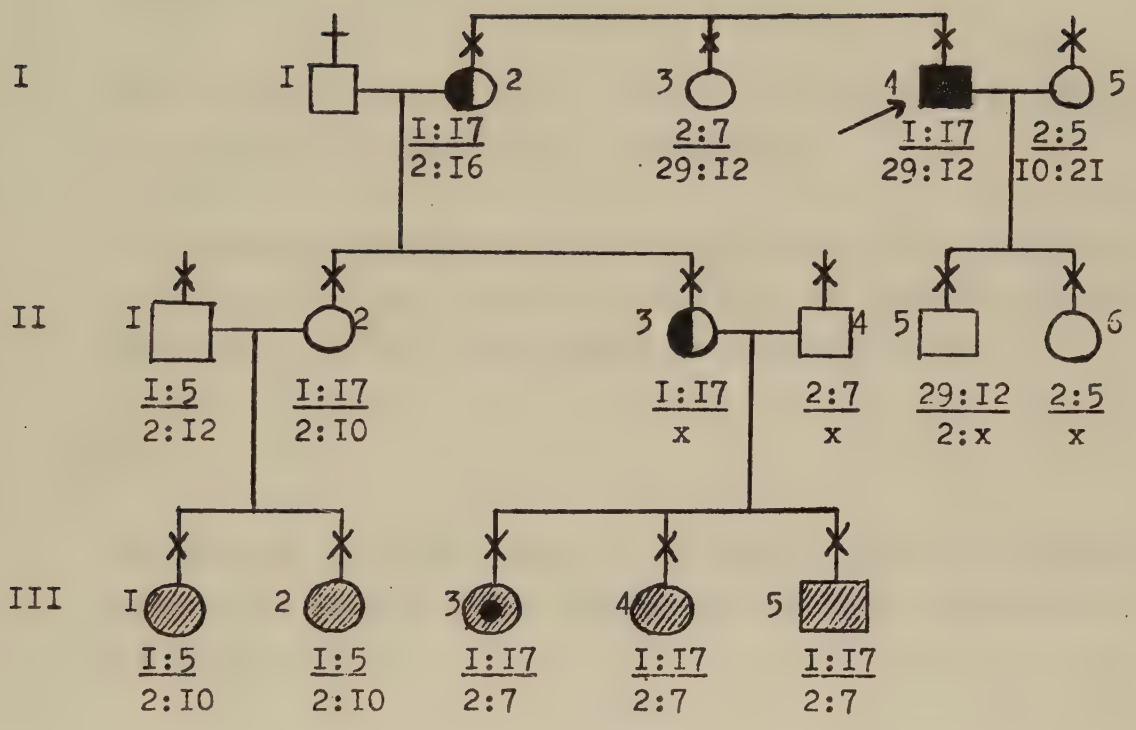
Pour cette dernière, il faut noter que la première poussée de psoriasis est survenue après le groupage HL-A.

Ce même haplotype est présent chez 7 membres de la famille (dont trois ont moins de 20 ans).

Les trois enfants Duf... (III 3, 4, 5) ont le même phénotype : HL-A 1, W 17 / HL-A 2, 7. On pourrait s'étonner de trouver un même phénotype chez tous les enfants d'un couple, mais si on regarde les antigènes des parents, on ne constate qu'un haplotype pour le père comme pour la mère. Ils sont donc probablement homozygotes, respectivement pour HL-A 2, 7 et HL-A 1, W 17.

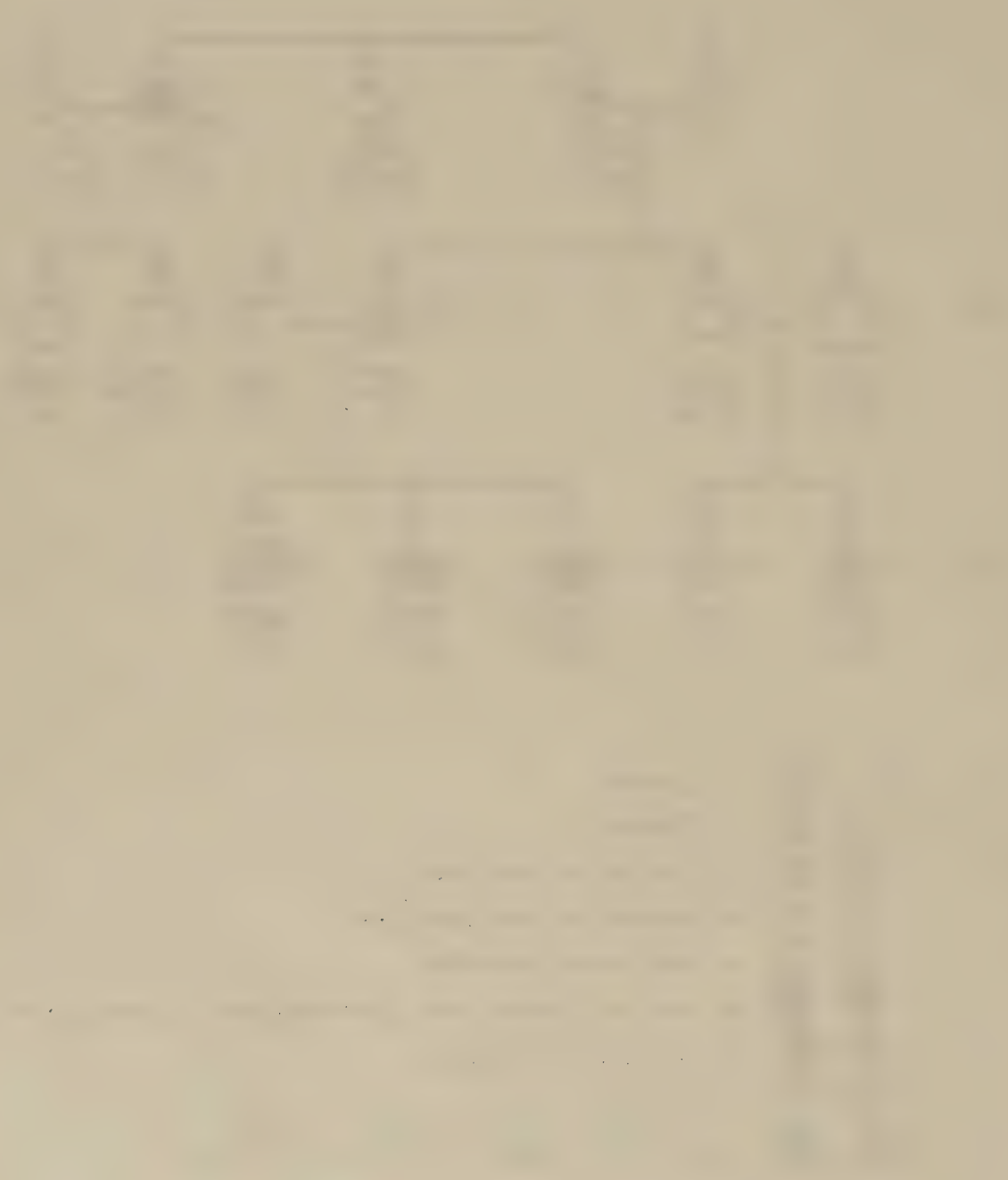
Sept membres de la famille ont donc les antigènes HL-A 1, W 17, dont 4 présentent une atteinte cutanée (3 psoriasis et un lichen). Par ailleurs, sur ces 7 éléments, trois ont moins de 20 ans et on peut raisonnablement penser qu'ils sont encore trop jeunes pour voir apparaître une atteinte cutanée (très faible fréquence du psoriasis infantile).

Seule une personne adulte (II 2) a l'haplotype et ne présente pas de traces de psoriasis.



= homme
= femme
= patients étudiés
= patients non étudiés
= patients décédés
= cas de rhumatisme psoriasique (probant →)
= cas de psoriasis
= cas de lichen
= personne agée de moins de 20 ans

tabl.3 : Psoriasis, Rhumatisme Psoriasique et haplotypes HL-A dans la famille Pa...



Cette constatation (corrélation psoriasis-HL-A 1, W 17) peut être une base grossière pour une hypothèse génétique : les sujets avec HL-A 1, W 17 présenteraient un psoriasis ou bien auraient un risque maximum de voir apparaître cette maladie.

Aucun autre sujet de cette famille (en dehors du probant) ne présente de rhumatisme psoriasique.

Ce rhumatisme inflammatoire, complication du psoriasis, ne répond-il pas à une loi génétique ou bien est-il lui-même lié à un autre haplotype ou antigène HL-A ?

Nous allons chercher dans la littérature les données qui pourraient confirmer ou infirmer de telles hypothèses génétiques.

FACTEURS GENETIQUES DU PSORIASIS ET DU RHUMATISME PSORATIQUE

I - FACTEURS GENETIQUES DU PSORIASIS

Le rôle de l'hérédité dans le psoriasis a été suspecté dès les premiers travaux délimitant l'entité nosologique de cette maladie.

Mais pour pouvoir affirmer ce rôle, il fallait démontrer qu'il existe une concentration familiale certaine de la maladie.

WILLAM, le premier, décrivit cette incidence familiale en 1801. Mais il fallut attendre les études de ROMANUS en 1945 pour pouvoir véritablement chiffrer cette incidence : 13,8 % sur 1417 sujets atteints et parents étudiés.

Par la suite, de nombreuses autres études ont été entreprises et les chiffres relevés dans la littérature sont compris entre 12,7 % pour HURIEZ (1958) sur 488 individus et 41 % pour DORN (1957) sur 312 individus.

Malgré l'importante différence entre ces données, le fait génétique dans l'origine de la maladie est incontestable : la fréquence de la maladie psoriasique est notamment plus élevée parmi les parents de psoriasiques que dans la population générale.

A moins d'une hérédité dominante, une appréciation valable du facteur héréditaire nécessite d'autres investigations que les simples études familiales : il s'agit de l'étude de la concordance ou discordance chez les jumeaux monozygotes et dizygotes.

Dans une étude récente, FARBER et COLL ont collationné les observations de 125 paires de jumeaux, l'un d'entre eux ou les deux ayant un psoriasis.

Parmi 71 paires de jumeaux monozygotes, 51 (soit 72 %) étaient concordantes pour le psoriasis ; pour les jumeaux dizygotes, 12 sur les 54 paires étaient seulement concordantes, soit 22 %.

Cette très forte tendance à la concordance chez les jumeaux monozygotes implique donc la composante génétique dans l'étiologie de cette affection.

Devant la quasi certitude du facteur héréditaire, les différentes études ont essayé de montrer quel pouvait être le mode de transmission sur le plan génétique.

En écartant à la suite d'études généalogiques la transmission liée au sexe et la présence d'un gène autosomal récessif (bien que STEINBERG en 1951 ait proposé l'hypothèse de la présence de deux paires de gènes autosomaux récessifs), TOURAINE, ROMANUS, BOLGERT, HURIEZ, etc... proposèrent la dominance comme mode de transmission. Ainsi GRAHAM en 1963, montra que le mode de transmission du psoriasis dans un isolat d'individus de la Caroline

du Nord était une simple dominance autosomale avec une pénétrance d'environ 60 %.

ROMANUS, dans un travail plus ancien, avait proposé une pénétrance de 18 % seulement.

Cette conception, actuellement encore retenue, se fonde sur divers arguments (en l'absence de consanguinité notoire) :

1 - fréquence des passages en ligne droite.

2 - Cas de transmission sur plusieurs générations

3 - Quelques rares observations d'homozygotes présumés dont toute la descendance est atteinte (TOURAINE).

4 - Pénétrance du gène plus forte dans le psoriasis infantile(HURIEZ, BOLGERT).

Cependant ce mode de transmission avec une pénétrance incomplète n'a pas satisfait nombreux statisticiens et ces derniers ont essayé de donner une autre explication à ce mode de transmission.

Ainsi TOURAINE et BOLGERT tentèrent d'expliquer cette dominance erratique par l'existence de deux gènes, l'un déterminant le terrain psoriasique, l'autre conditionnant l'apparition de l'affection. Ces deux facteurs sont transmis séparément.

TOURAINE, à l'appui de cas trouvés dans quelques familles, proposa l'existence de liaisons avec des gènes gouvernant d'autres affections (teinte des cheveux, diabète, rhumatisme chronique, facteur conditionnant la localisation

du psoriasis aux doigts et au cuir chevelu...).

L'hypothèse que le psoriasis forme avec le diabète, le rhumatisme chronique et d'autres altérations cutanées congénitales dysraphiques une chaîne héréditaire avec des gènes voisins et parfois même communs, prend jour et orientera les recherches génétiques actuelles sur le psoriasis.

FARBER, en conclusion d'une étude récente (1972), insiste sur l'importance des facteurs d'environnement. Tout en acceptant la théorie génétique multifactorielle, il démontre à l'aide de modèles mathématiques l'importance de ces facteurs d'environnement. Il établit une classification d'un certain nombre de désordres multifactoriels, dans lesquels les facteurs génétiques et d'environnement contribuent à l'expression de l'état de la maladie.

Ils varient depuis la phénylcétonurie, qui est causée par un gène récessif, influencé par le régime, jusqu'à l'ulcère duodénal où il existe un risque accru chez les porteurs du groupe sanguin O comparativement à la population générale. Le psoriasis se situerait au milieu de cette échelle, indiquant ainsi que les facteurs génétiques et d'environnement sont tout aussi importants pour la manifestation de la maladie.

On s'aperçoit donc que le problème de l'hérédité dans le psoriasis n'est pas entièrement résolu et qu'il faut tenir compte de nombreux facteurs étrangers à cette maladie.

II - FACTEURS GENETIQUES DU RHUMATISME PSORIASIQUE

Peu d'études ont été entreprises sur les facteurs génétiques du rhumatisme psoriasique (ABELE, COSTE, KREBS, FEHR, THEISS...).

- Du fait de la similitude de l'évolution clinique du rhumatisme psoriasique avec d'une part la spondylarthrite ankylosante (SA) et avec d'autre part la polyarthrite rhumatoïde (PR), on peut tout d'abord essayer d'apporter comme contribution à l'étude de la génétique du rhumatisme psoriasique les résultats des travaux effectués sur ces deux maladies.

A) LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

La question déjà ancienne (la description de BECHTEREW, 1897, concernait 4 cas familiaux), fut reprise plus tard par de nombreux auteurs : SMORL, WEST, STECHER, de BLECOURT, O'CONNEL, KARTERI, LAWRENCE et COSTE plus récemment.

Cette maladie environ dix fois moins fréquente que la PR présente cependant des cas familiaux proportionnellement plus fréquents que dans cette dernière.

A la suite d'enquêtes épidémiologiques, on peut admettre approximativement une fréquence de 0,1 % de SA dans l'ensemble des populations étudiées et de 4 % chez les répondants de SA. Le rapport K (= fréquence familiale / fréquence dans la population) de 40 est en faveur d'une origine génétique de la maladie.

STECHER démontre par la transmission du père à fils (12 cas relevés par cet auteur) qu'il ne s'agit pas d'un caractère lié au sexe, mais d'un gène autosomique.

La fréquence plus grande de la maladie chez les germains de spondylarthritiques que chez les parents ou enfants pouvait faire penser à un gène récessif, mais le taux de transmission parentales d'une part, et l'étude des mariages consanguins (STECHER comme de BLECOURT n'en retrouvent aucun dans leurs séries) d'autre part font supposer l'existence d'un gène autosomique unique et dominant.

STECHER proposa alors dans l'hypothèse de la dominance une pénétrance de 70 % chez l'homme et de 17 % chez la femme, considérant le sexe comme un facteur de manifestation morbide (rapport homme/femme = 5,7/1 dans la littérature).

L'existence possible de facteurs exogènes de la SA (conditions physiques et mécaniques défavorables, infections, viroses...) pourait bien expliquer la complexité du problème. MAC EWENS, ROBECCHI, ainsi que COSTE se demandent s'il n'existe pas des SA à déterminisme surtout génétique et des SA "secondaires" avec des différences d'ordre clinique, radiographique, lésionnel ou évolutif.

B) LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

STECHER (1953-1958), le premier, publia un travail important consacré à l'hérédité de la PR. Par la suite, des études de population entreprises par BALL et LAWRENCE, de BYWATERS en ANGLETERRE, V.LAINE en FINLANDE, de BLECOURT en HOLLANDE (1962), BURCH aux ETATS-UNIS (1964) ont tour-à-tour confirmé, puis infirmé le rôle des facteurs génétiques de la PR.

1 - Fréquence dans la population

En étudiant tous les travaux parus, on s'aperçoit que la fréquence de la PR dans la population présente de nombreuses variations : de 0,4 à 5,7 % pour des sujets âgés de plus de 15 ans. Les variations ne proviennent que peu des conditions géographiques (classiquement la PR est plus fréquente sous les climats tempérés), des techniques de dénombrement (critères de diagnostic, tranches d'âge interrogées, analyses des documents récoltés...).

Avec toute l'incertitude qu'impliquent ces remarques, on peut situer la fréquence globale de la maladie entre 0,5 à 2 % et le rapport femme/homme à 2 ou 3 environ.

2 - La fréquence chez les répondants se situe de 3 à 11 %. Le rapport K prend alors une valeur de 3 à 4, montrant une fréquence de prédisposition se situant entre 1 à 10 %. Cette prédisposition peut faire supposer une origine génétique, les facteurs d'environnement ou d'autres constellations génétiques déterminant probablement l'âge de la manifestation clinique et la sévérité de la

polyarthrite manifestée (KELLGREN).

3 - En 1957, STECHER émet l'hypothèse de la dominance avec une pénétrance d'environ 50 %. Une prédisposition héréditaire semblait aussi fortement suggérée par les études familiales de LAWRENCE (1958).
Par contre, une étude de de BLECOURT, portant sur un isolat insulaire, et surtout les travaux de BUNIM, BURCH et O'BRIEN sur deux isolats d'Indiens de MONTANA et de l'ARIZONA n'ont montré aucune différence entre les groupes étudiés et les groupes témoins (fréquence donnée au hasard).

De même, les études gémellaires, qui au début pouvaient objectiver l'agrégation familiale, deviennent avec l'amélioration des techniques et la rigueur des enquêtes de plus en plus décevantes ; ainsi les séries de THYMAN (1957) et de MEYEROVITZ (1963).

L'étude des conjoints faite par de BLECOURT, LAWRENCE, SCHMID et SLATIN ne fait pas la preuve d'une égalité devant le "risque" polyarthritique entre conjoints et le reste de la population. Cependant en attendant de nouvelles enquêtes, LAWRENCE et de BLECOURT la tienne pour établie.

On voit qu'actuellement de nombreuses réserves sont émises quant au phénomène héréditaire de la PR.

- Facteurs génétiques du rhumatisme psoriasique

a) Les travaux entrepris sur l'hérédité du rhumatisme psoriasique sont encore trop peu nombreux pour apporter une certitude quant au fait héréditaire.

De plus, pour certaines études, il est difficile de savoir si l'on se trouve en présence de PR accompagnée d'un psoriasis ou bien d'un RP, entité nosologique actuellement bien définie.

- En 1948, ROMANUS fut le premier à étudier des cas de polyarthrite psoriasique et leurs parents, et mit en évidence une possible transmission héréditaire. Il insista sur la remarquable stabilité de la forme transmise pendant trois générations au moins. Le milieu extérieur interviendrait moins dans le déterminisme du rhumatisme psoriasique que dans celui des autres polyarthrites, et ce serait le milieu interne (génotype) qui jouerait le rôle le plus important.

- BAKER insista au contraire sur le fait que la prédisposition à l'affection rhumatismale n'influençait pas celle de l'affection cutanée chez les sujets atteints de rhumatisme psoriasique.

- Von THEISS montra à la suite d'études portant sur des jumeaux que le syndrome Arthrite-Psoriasis était transmis en entier. Il proposa comme mode de transmission la dominance avec pénétrance de 32 à 52 %.

- En 1970, VILAGHY et KREBS étudièrent les familles de douze sujets atteints de rhumatisme psoriasique. L'hérédité du syndrome arthropathie psoriasique n'a pas été vérifiée par l'examen des 129 personnes apparentées. Tout au plus, les auteurs montrèrent par approche statistique qu'il faut s'attendre à l'apparition de nouveaux cas chez 1 à 7 % de l'ensemble des familles des sujets atteints de rhumatisme psoriasique et ils interprétèrent ceci comme une atteinte sporadique.

- En 1970, après la description et l'étude d'une famille dont l'expression clinique commune était une sacro-iléite et le psoriasis, FALLET et ses collaborateurs proposent deux hypothèses :

- La première : la sacro-iléite est l'expression majeure d'une tare héréditaire et les manifestations rhumatismales d'accompagnement seraient conditionnées par l'apparition de facteurs d'environnement ou génétiques ; le psoriasis jouant alors un rôle très important.

- La seconde : le psoriasis est l'élément héréditaire essentiel de la famille ; il faudrait admettre contrairement à l'opinion de ROMANUS que la stabilité héréditaire de la forme de l'association "rhumatisme-psoriasis" est loin d'être constante et que cette dermatose est susceptible de conférer au syndrome rhumatismal qui l'accompagne un polymorphisme surprenant.

- Plus récemment, en 1971, FEHR et BONI ont repris les travaux de von THEISS. A l'appui des travaux anciens et de leurs propres observations, il suggèrent une hypothèse. L'association génétique du psoriasis avec d'une part la PR, et d'autre part avec la SA, modifie les formes cliniques de ces maladies.

b) En conclusion, tous les auteurs cités ci-dessus montrent qu'il existe effectivement un "fait" héréditaire. Mais les auteurs diffèrent quant à l'explication du mode de transmission.

Deux hypothèses majeures cependant résument les propositions de ces différents auteurs :

- Le psoriasis est l'élément génétique primordial, l'expression en serait alors variable.

- L'élément rhumatismal est l'expression majeure du phénomène héréditaire.

Ainsi, COSTE, en constatant qu'un rhumatisme psoriasique pouvait comporter dans ses antécédents familiaux, soit un psoriasis, soit un rhumatisme inflammatoire qui, dans certains cas avait quelques rapports avec les arthropathies psoriasiques, propose trois hypothèses :

- Linkage, chez un même sujet, d'un gène psoriasique et d'un gène rhumatismal.

- Linkage de deux gènes dont l'un, psoriasique, modifierait l'expression de l'autre, rhumatismal.

- Gène unique à l'expression variable : tantôt complète, réalisant alors le rhumatisme psoriasique, tantôt partielle : responsable de formes dissociées dont certaines se réduiraient à l'atteinte cutanée et d'autres à l'atteinte articulaire.

Il est possible qu'une de ces hypothèses pourra être un jour confirmée et il semble que la structure antigènique du lymphocyte peut être une voie d'abord de cette recherche génétique.

ANTIGENES D'HISTOCOMPATIBILITE ASSOCIES AVEC LE PSORIASIS

Deux laboratoires d'histocompatibilité ont fait paraître les résultats de leurs travaux portant sur le système HL-A, le psoriasis et ses complications.

I - Le premier travail est celui de RUSSELL et coll. "Histocompatibility (HL-A) antigens associated with Psoriasis".

1 - L'auteur constate que le psoriasis a des caractéristiques d'hérédité polygèniques et multifactorielles pouvant évoluer avec les facteurs d'environnement. Un de ces facteurs est l'infection cutanée par le streptocoque béta-hémolytique.

Reprenant les constatations de HIRATA et TERASAKI qui ont montré qu'une protéine du streptocoque béta-hémolytique a une structure voisine de celle de certains antigènes HL-A, RUSSEL entreprend de déterminer les phénotypes HL-A de malades atteints de psoriasis.

En effet, HIRATA avait testé 7 antisérums spécifiques à l'aide d'antigènes antistreptococciques. Il constata que les antisérums étaient inhibés par les antigènes antistreptococciques. Une protéine (M1) du streptocoque béta-hémolytique du groupe A avait donc une communauté de

structure avec l'antigène HL-A2. D'autres antigènes testés avaient la même caractéristique ; il s'agissait des HL-A1, 3, 7, 8, 9.

2 - Les phénotypes HL-A sont déterminés chez 44 psoriasiques sans lien de parenté et chez les 22 membres d'une famille de psoriasiques. Ils sont comparés aux phénotypes de 89 individus de race blanche, futurs donneurs d'organe.

La détermination est faite par lymphomicrocytotoxicité, utilisant 56 antisérums pouvant définir 23 spécificités antigèniques.

3 - Deux antigènes du deuxième sub-locus sont retrouvés avec une fréquence plus élevée chez les malades présentant un psoriasis et sans lien de parenté :

- HL-A 13 est présent chez 12 des 44 psoriasiques et seulement chez 3 des 89 individus de contrôle (soit respectivement 27,3 et 3,4 %).

- W 17 (Te57) est présent chez 10 des 44 patients, soit une fréquence de 22,7 %, à comparer à 9 % chez les individus sains.

Ces deux élévations de fréquence sont statistiquement significatives.

On remarque que 10 des 12 patients avec HL-A13 ont développé leur psoriasis avant 33 ans.

Le génotype HL-A1-W17 est trouvé, dans la famille étudiée, aussi bien chez les sujets présentant un psoriasis que chez des sujets actuellement indemnes. L'absence de W17, malgré l'hérédité, coïncide avec l'absence de psoriasis.

4 - L'auteur tire plusieurs conclusions de ces données :

- Le fait de ne pas trouver HL-A13 chez tous les patients typés est compatible avec un système d'hérédité polygènique et avec certains travaux proposant des génotypes distincts dans le psoriasis.

- L'absence de HL-A1-W17 chez deux enfants de la famille étudiée, en même temps que l'absence de psoriasis, bien qu'étant un exemple limité, est notoire si l'on considère le taux élevé de W17 dans la série de sujets sans lien de parenté.

- L'absence de psoriasis chez quelques parents HL-A1-W17 peut être normale, si l'on considère, d'une part le jeune âge de ceux-ci, et d'autre part le rôle important que jouent les facteurs d'environnement.

- Les phénotypes psoriasiques HL-A dérivant d'une hérédité polygénique peuvent varier de façon très significative avec le facteur racial (les Noirs ont une fréquence élevée de W17, mais peu de psoriasis).

II - Le deuxième travail est celui de MICKEY, TERASAKI et coll. : "Disturbance of HL-A antigen frequency in psoriasis".

1 - Après avoir rappelé les études de RUSSELL, les auteurs veulent par les résultats de leur étude, faite de façon tout-à-fait indépendante, confirmer l'observation initiale.

156 psoriasiques de race blanche sont typés par micro-lymphocytotoxicité et leurs phénotypes sont comparés à ceux de 386 individus non psoriasiques de race blanche.

2 - Plusieurs antigènes voient leur fréquence augmentée ou diminuée chez les psoriasiques par rapport aux sujets sains, mais trois seules spécificités (sur 26) ont une variation statistiquement significative : W 17 respectivement 26 et 8 %, HL-A13 15 et 5 %, HL-A12 10 et 23 %.

Les auteurs, dans leur observation, trouvent 9,6 % d'incidence familiale (55 pour 573). La fréquence de psoriasis chez les parents des psoriasiques ayant W 17 est beaucoup plus élevée que pour HL-A13 ou HL-A12 (respectivement 16,3 %, 5,4 % et 1,5 %).

Un intérêt particulier est apporté par l'étude d'une famille avec psoriasis présent dans trois générations. Comme dans la famille de RUSSELL, tous les membres atteints ont l'haplotype HL-A1-W17.

Les auteurs étudient ensuite les antigènes en fonction de certains paramètres propres au psoriasis :

- Arthralgies et arthropathies psoriasiques.

38 sur 66 patients examinés se plaignaient de douleur articulaire. Sur les 38, 5 avaient des manifestations inflammatoires ; les 33 autres présentaient seulement des arthralgies depuis 6 mois au moins.
L'étude porte sur très peu de sujets, mais montre que la fréquence des arthralgies est augmentée chez les porteurs de W17 et surtout de HL-A12.

- Aucune spécificité n'est associée avec une quelconque forme de sévérité du psoriasis.

- L'âge moyen où le psoriasis fut diagnostiqué est de 26,7 sur 121 patients. Avec W17, l'âge moyen devient 21,8, avec HL-A13 25, et avec les autres groupes HL-A 29,8 ans.

- Le sexe : sur 155 patients examinés, on trouve 73 hommes pour 82 femmes ; de même la prédominance féminine se reflète chez les patients avec HL-A13, HL-A12 et W17.

- Les groupes sanguins : pas d'association significative avec HL-A13, HL-A12 et W17.

3 - Les constatations que les auteurs font à la suite de cette étude sont :

- Il apparaît que le psoriasis est associé non pas à une seule spécificité HL-A, mais à trois ou plus peut-être.

- Le risque de présenter un psoriasis est accru chez les personnes avec W17 et HL-A13 et diminue chez ceux avec HL-A12. Ceci peut faire supposer un mode d'hérédité distinct pour les psoriasiques avec W17 et aussi probablement avec HL-A12, et aussi une étiopathogénie distincte. Par la suite, des sous-groupes de cette maladie pourront être éventuellement déterminés sur la base des spécificités HL-A.

- L'haplotype I-17 est retrouvé dans les patients de la famille de RUSSEL, comme dans celle des auteurs : le coefficient de corrélation de HL-A1-W17 est de 0,27 chez les malades et de 0,03 chez les sujets sains.

III - SEIGNALET, dans un travail non encore publié, constate lui aussi une nette élévation de la fréquence de HL-A13 (18 % chez les sujets présentant un psoriasis pour 4 % dans le groupe témoin).

LES ANTIGENES HL-A DANS LES MALADIES RHUMATISMALES

I - SYSTEME HL-A ET POLYARTHRITE RHUMATOIDE

L'origine de la polyarthrite rhumatoïde (PR) reste mystérieuse, cependant l'hypothèse d'une infection virale a gagné du terrain ces dernières années. Cette recherche étiologique est à l'origine des premiers travaux concernant le système HL-A et la PR.

A) SEIGNALET et coll., en 1972, ont effectué des groupages leucocytaires chez 50 malades atteints de PR et chez 300 individus témoins.

27 allèles ont été caractérisés par microlymphocytotoxicité et l'analyse des résultats ne montre pas d'augmentation significative de fréquence d'une structure antigénique. Cependant, ils constatent une élévation de la fréquence de deux allèles du deuxième locus : Mo 9 (une partie de HL-A13) et BB (W 10). Bien que nette, cette élévation est discutable, car elle porte sur des effectifs théoriques inférieurs à 5.

Deux faits sont pourtant en faveur d'une élévation réelle de Mo9 et BB dans la PR :

1 - Les deux antigènes ne sont pas indépendants, mais au contraire unis par une forte réaction croisée : si l'on admet que le facteur augmenté est un déterminant commun à Mo9 et W10, les chiffres deviennent statistiquement significatifs.

2 - Chez les Scandinaves, W10 est beaucoup plus répandu que chez les Français. Or, la PR semble également plus fréquente dans les pays scandinaves qu'en France (de 2 à 5 % en Scandinavie pour 0,3 à 0,7 % en France et aux USA). La fréquence de la PR en Europe du Nord, souvent rattachée à l'influence du climat, peut aussi être rapprochée de l'augmentation de l'antigène W10 dans ces régions.

B) LIES, MESSNER et TROUP faisaient connaître, à la même époque, les résultats d'une enquête similaire.

Les auteurs ont recherché la répartition de 16 antigènes HL-A chez 62 patients atteints de PR. Ils n'ont pas découvert de variations par comparaison avec des témoins en bonne santé. Cependant, ils notaient une augmentation de la fréquence de HL-A13 et de W10 (écart beaucoup plus marqué que dans l'étude de SEIGNALET), mais ces écarts n'ont pas été retenus comme significatifs par les auteurs américains, car le nombre d'individus HL-A13 + et W10 + chez les témoins était trop limité.

En février 1973, SEIGNALET reprend les résultats des deux enquêtes (celle des auteurs américains et la sienne). L'addition des éléments des deux études aboutit à la synthèse suivante : 112 malades sont comparés à 347 sujets normaux, la particule HL-A13-W10 est trouvée chez 33 % des premiers contre 11 % des seconds, ce qui est statistiquement significatif.

Les mêmes résultats ont été observés par deux équipes travaillant indépendamment ; ce qui constitue un critère de grande valeur.

C) Plus récemment, SCHLOSSTEIN et TERASAKI ont groupé 119 patients atteints de PR. Ils n'ont constaté aucune modification de la fréquence des divers antigènes HL-A

En particulier, ils ne retrouvent pas d'élévation significative, soit de HL-A13, soit de W10.

II - SYSTEME HL-A ET SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

L'étude menée par SCHLOSSTEIN et TERASAKI est beaucoup plus intéressante. Ils ont groupé 40 sujets présentant une SA, 119 une PR, et 66 une goutte.

Les résultats :

- Chez les sujets présentant une PR, aucune élévation ou diminution particulière d'un quelconque

antigène HL-A n'a pu être notée. Pourtant, il s'agissait pour la première fois d'un nombre important de malades étudiés (119).

- Chez les sujets présentant une goutte, de même, aucune variation significative n'a pu être notée.

- Par contre, 88 % des 40 sujets avec une SA ont la même spécificité antigénique : W 27 (pour 8 % dans le groupe de contrôle, 8 % chez les sujets avec PR et 9 % chez les sujets avec une goutte). Parallèlement, on assiste à une diminution moins significative de HL-A7 (3 % pour 25 % dans le groupe de contrôle).

L'homozygosité à W 27 est constatée chez 5 patients, mais elle n'est pas une condition nécessaire (30 patients sont en effet hétérozygotes pour W 27).

Appréciation des résultats :

Les auteurs font plusieurs remarques :

1 - Dans une étude parallèle, 10 Noirs Américains furent testés et 8 présentaient W 27. Comme on sait que W 27 n'existe pas chez les Noirs Africains, et qu'il n'est présent que chez 4 % des Noirs Américains, ces résultats suggèrent donc que la maladie a pu apparaître chez les Noirs Américains par mélange racial.

2 - Le risque de présenter la maladie devient 10 fois plus important chez les porteurs de W 27 par rapport à la population en général.

3 - Si on rapporte ces résultats à ceux des travaux sur le psoriasis et la maladie coeliaque de l'adulte,

INTERPRETATION

I - ASSOCIATION ET MORBIDITE

La première constatation qu'on peut tirer de ces données de la littérature concerne la relation entre système HL-A et psoriasis : un rapport étroit entre les antigènes W 17, peut-être HL-A 13 et le psoriasis est hautement probable.

Du côté rhumatismes inflammatoires, une nette corrélation (avec l'allèle W 27) dans la SA contraste avec l'absence de toute corrélation lymphocytaire détectable dans la PR.

Par ailleurs, les atteintes arthralgiques ou arthropathiques des psoriasiques sembleraient s'accompagner d'une tendance à la présence de HL-A 12.

Nous ne pouvons pas mettre trop de poids sur une telle corrélation. En effet, le diagnostic rhumatologique des malades présentant des arthralgies ou arthropathies de la série de TERASAKI est trop flou ; en particulier, il n'existe pas de distinction entre psoriasis plus arthralgies, psoriasis plus PR et rhumatisme psoriasique.

Si nous voulons comparer l'importance du phénomène héréditaire et familial avec l'importance statistique d'une corrélation

avec une ou plusieurs spécificités antigéniques antileucocytaires, nous nous rendons compte que les maladies à participation génétique de degré important présentent une corrélation hautement significative avec un ou plusieurs antigènes HL-A.

En effet dans la PR, où le risque familial semble de plus en plus contesté, il n'existe pas de véritable association avec les antigènes HL-A. Par contre, dans le psoriasis, où la fréquence d'atteinte dans la parenté de premier degré est importante, l'association avec un ou plusieurs antigènes devient marquée. Elle atteint un degré inégalé dans la seule maladie rhumatologique à hérédité dominante, la SA.

L'augmentation du risque de présenter une telle maladie peut donc se calculer à partir du degré de corrélation entre antigènes HL-A et cette maladie. C'est-à-dire : alors que dans une population en général le risque de présenter un psoriasis est approximativement de 2 %, il augmente jusqu'à 6 % chez les individus avec W 17. Pour la SA, le risque est multiplié par 10 ; il passe de 0,05 dans la population en général à 0,5 % pour les individus avec W 29 (TERASAKI).

Quant au risque de présenter un rhumatisme psoriasique, on ne peut actuellement donner d'appréciation chiffrée. Il faudrait pour cela faire une étude portant uniquement chez des malades présentant cette entité rhumatologique. On y retrouverait probablement la haute fréquence de W 17 et, si on veut admettre la remarque de MICKEY et TERASAKI sur les formes arthralgiques ou arthropathiques du psoriasis, une fréquence accrue de HL-A12. Ceci serait en contradiction avec la diminution de la fréquence de HL-A 12 chez les psoriasiques cutanés. Si cette remarque s'avèrait vraie, on se trouverait forcé d'admettre que l'arthropathie psoriasique représente une forme génétiquement différente

du psoriasis cutané, ce qui n'est suggéré ni par l'épidémiologie clinique, ni par les relations génétiques entre psoriasis et rhumatisme psoriasique.

On pourrait aussi s'attendre devant le contexte clinique à une nette élévation de W 29 ; on connaît la similitude d'évolution de la SA et de certaines formes de rhumatismes psoriasiques.

Devant les résultats des enquêtes épidémiologiques, il est probable que le risque génétique de cette maladie, bien qu'accru, n'ait pas l'importance de celui de la SA, ni même de celui du psoriasis. Donc il est moins probable qu'il existe une forte association entre un antigène HL-A et rhumatisme psoriasique.

Il reste donc tout un domaine clinique comme génétique à investiguer.

Cependant, il ne faudra pas ignorer que les gènes HL-A 12 et W 29 peuvent représenter des allèles à "expression rhumatismale".

II - SPECULATIONS PATHOGENIQUES CONCERNANT CES ASSOCIATIONS

1 - Le degré d'association de W 29 et de la SA est si marqué qu'il n'est guère possible d'échapper à la probabilité d'un linkage entre le gène prédisposant à la maladie et l'allèle HL-A. Dans le cadre de la génétique traditionnelle, l'hypothèse d'un tel linkage est difficile à

concevoir ; cependant on peut imaginer que le gène prédisposant est localisé de façon si proche du locus HL-A, qu'un crossing-over est peu probable.

2 - Une autre explication peut être avancée : les gènes seraient, dans des cas particuliers, les facteurs prédisposant à la maladie. On peut imaginer alors qu'il existe une réaction croisée entre les déterminants antigéniques et les agents étiologiques. Une telle confusion antigénique - réaction croisée - a été souvent évoquée dans l'association groupe sanguin O et l'anémie pernicieuse.

Chez les humains présentant soit un lupus érythémateux disséminé (LED), soit un lymphome, de nombreux arguments pour une étiologie virale ont été avancés. Chez les animaux, nous savons que ceux qui présentent un lymphome hébergent des virus déterminés. De même la seule maladie animale (chez la souris néozélandaise) reproduisant un LED, l'apparition de cette maladie est étroitement associée à la rupture de tolérance d'un virus ARN. Et en outre, ces animaux ont une prédisposition génétique bien marquée. Chez l'homme, on trouve une association lymphome-antigènes HL-A et LED - HL-A, en particulier le W 5, bien qu'elle ne soit pas présente dans toutes les séries. Cette association, cependant moins forte, oriente plutôt vers la possibilité d'une réaction croisée que d'un linkage.

La pénétration des virus à travers les membranes cellulaires serait favorisée par la présence de certains motifs antigéniques HL-A, soit qu'il existe une parenté structurale entre certains éléments viraux et l'un des antigènes HL-A, empêchant la reconnaissance et l'élimination de l'agresseur par les défenses de l'organisme, soit que le réseau formé par les antigènes HL-A sur les membranes constitue une sorte de

filtre, une serrure qui se laisse forcer plus aisément par certains micro-organismes adaptés à elle.

Si on voulait admettre une hypothèse étiologique virale pour le rhumatisme psoriasique, on pourrait supposer qu'après l'agression virale, favorisée par un motif antigénique, se développerait une atteinte cutanée puis rhumatismale. Mais contrairement au lymphome et au LED, le psoriasis ne présente pas le contexte clinique ou sérologique (auto-immunité) suggérant une telle étiologie virale, ce qui renforce encore nos suspicions sur le plan génétique.

III - APPLICATION A LA FAMILLE Pac...

Reprenons à la lumière de ces remarques les résultats de la famille Pac...

Les membres de la famille présentant l'haplotype HL-A 1 / W 17 voient leur risque d'être atteint d'un psoriasis multiplié par 3.

Il sera donc important de surveiller tous ces éléments, et en particulier la jeune Duf... Laurence.

Ce risque s'est déjà vérifié chez un des sujets avec HL-A 1 / W 17 ; il s'agit de Duf... Christiane (II 3) qui a présenté deux mois après son typage HL-A une première poussée de psoriasis.

Quant à la transmission, en bloc, du syndrome d'arthropathie psoriasique, il est difficile de savoir, si l'un des éléments

de cette famille a un risque accru de présenter un tel syndrome. La descendance de la soeur du probant (I 2) devrait ne présenter que la forme cutanée : seul l'haplotype HL-A 1 / W 17 a été transmis et aucun antigène d' "expression rhumatismale" n'existe dans les phénotypes de ces répondants.

Par contre, dans la descendance de premier degré du probant, on trouve précisément l'haplotype HL-A 12 / W 29, antigènes à "expression rhumatismale" marquée, plus particulièrement HL-A 12, qui pourrait être à la fois psoriasique et rhumatismale, si on admet la remarque de MICKEY et TERASAKI. Il serait donc intéressant de suivre, dès les premiers signes d'appel, le fils du probant (de façon clinique comme radiologique).

THESE soutenue par Mr CABANES Claude

T I T R E : SYSTEME HL-A, PSORIASIS ET RHUMATISME PSORIASIQUE

- CONCLUSIONS -

L'étude de l'histocompatibilité leucocytaire permettra peut-être de faire un pas en avant dans l'approche génétique de certaines maladies, et en particulier du psoriasis et de sa complication majeure : le rhumatisme psoriasique.

On connaît déjà le rôle capital du système HL-A en transplantation d'organes, où il est le seul à intervenir avec le système ABO.

Mais à côté de cette fonction, démontrée dans les circonstances artificielles que sont les greffes, les antigènes HL-A ont aussi un rôle dans les conditions naturelles de la vie. L'hypothèse que ces antigènes interviennent dans la défense de l'individu est couramment admise.

Il est donc important d'étudier les rapports entre les antigènes HL-A et la survenue de certaines maladies (cancers, hémopathies, viroses...). Ceci permettra d'élucider d'une part les mécanismes de défense de l'individu, et d'autre part le caractère étiologique de certaines maladies, par exemple la polyarthrite rhumatismale.

Les antigènes HL-A sont présents sur les membranes cellulaires de la presque totalité des cellules de l'organisme. Ils sont extrêmement variés, chaque sujet possédant 4 allèles, qu'il reçoit par deux de chaque parent. Il existe une trentaine au moins de spécialités possibles.

Cette omniprésence et ce polymorphisme auraient pour conséquence la reconnaissance, puis l'élimination des antigènes étrangers par les cellules immunologiquement compétentes qui tolèrent les antigènes HL-A de l'organisme et s'immunisent contre les antigènes qui en diffèrent.

Deux corollaires peuvent être ajoutés à cette hypothèse :

1 - Quand un agent agresseur de l'organisme porte des antigènes voisins des antigènes HL-A du receveur, cet agresseur a plus de chances de ne pas être reconnu, puis rejeté.

2 - Les descendants directs des malades qui ont présenté une affection, dont on aurait reconnu une certaine prédisposition du fait de la structure antigénique, se trouvent en partie susceptible de contacter la même affection.

Le typage leucocytaire permettra donc de déterminer quels sont les éléments d'une famille présentant une prédisposition à la maladie, dont est atteint l'un des parents.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 20 Mai 1973

Le Doyen, Le PRESIDENT de THESE,

G. CABANEL,

- BIBLIOGRAPHIE -

PSORIASIS ET RHUMATISME PSORIASIQUE

Nous nous bornerons à citer uniquement les articles et ouvrages parus après la thèse de ROBILLARD J., "Le Rhumatisme Psoriasique", Thèse Med. Lyon (1968), (dactylo).

COSTE F., DELBARRE F., FREZAL J. et PELTIER A.
Facteurs génétiques des rhumatismes inflammatoires et des connectivites.
Rev. Rhum., (1966), 33. 378-405.

DAVID-CHAUSSE J. et POTTIER P.
Etude de 86 cas d'arthropathies psoriasiques.
Bordeau Med., (1971), 4. 93-106

FALLET G. H., MEYER E., OTT H., et RADI I.
Coexistence familiale de polyarthropathies inflammatoires chroniques rhumatismales avec atteinte des articulations sacro-iliaques.
Rev. Rhum., (1970), 3. 213-224

FARBER E. M., BRIGHT R. D., et NALL M. L.
Psoriasis.A questionnaire survey of 2144 patients.
Arch. Derm., (1968), 98. 248-259

FARBER E. M.
The genetics of psoriasis
JAMA, (1972), 219. 1061-1064

FEHR K.

Studie über die Psoriasis-Arthritis.
Thèse de Zürich (1964) (dactylo).

FEHR K. et BONI A.

Die Psoriasis-Arthritis.
Praxis (1971), 60. 1322-1329

GAUCHER A., POUREL J. et MONTER Y.

Le rhumatisme psoriasique.
Ann. Med. Nancy, (1968), 7. 1106-1136

KELLGREN J. H.

The epidemiology of chronic rheumatism.
Blackwell ed. Oxford (1963).

LOMHOLT G.

Le psoriasis dans les îles Féroé : proportion, évolution spontanée, hérédité et recensement
Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten, (1965), 38. 223-238

MACKUSICK V. A.

Human Genetics.
Prentice-Hall Englewood Cliffs, NJ (1969).

ROMANUS T.

Psoriasis from a prognostic and hereditary point of view.
Ann. Derm. Syph., (1948), 34. 360

RUFFIE R. et FOURNIE A.

Rhumatisme psoriasique.
Med. et Hyg., (1970), 28. 654-656

SCHATTENKIRCHNER M.
Zur Symptomatologie der Arthritis psoriatica.
Med. Klin., (1970), 65. 1360-1363

SERRE, SIMON et SANY
Le rhumatisme psoriasique.
J. Agrégés, (1970), 3. 265-275

SHUSTER S.
Research into Psoriasis. The last decade.
British. Med. J., (1971), 3. 236-239

STECHER R. M., HERSCH A. H., SOLOMON W. M., WOLPOW R.
The genetics of rheumatoid arthritis : analysis of 224 families.
Amer. J. Hum. Genet., (1953), 5. 118

STECHER R. M.
Hereditary factors in arthritis.
Med. Clin. Amer., (1955), 39. 499

STECHER R. M.
L'hérédité dans les maladies articulaires.
Documenta rheumatologica GEIGY 12, (1957).

STEINBERG A. G., BECKEN I. W., FITZPATRICK T. B. et KIERLAND R. R.
A genetic and statistical study of Psoriasis.
Amer. J. Hum. Genet., (1951), 3. 267-281

VILAGHY I. et KREBS A.
Untersuchungen über di Vererblichkeit des Syndroms Psoriasis arthropathica.
Dermatologica, (1970), 140. 209-213.

WATSON W., CANN H. M., FARBER E. M. et NALL M. L.
The genetics of Psoriasis
Arch. Derm., (1972), 105. 197-207

WEISSENBACH R.
Le rhumatisme psoriasique.
Vie Med., (1970), 51. 963-966

WRICHT V. et MOLL J. M. H.
Psoriatic arthritis.
Bull. Rheum. Dis., (1971), 21. 627-631

SYSTEME PLURITISSULAIRE HL-A

- HISTOCOMPATIBILITY TESTING
Munksgaard Copenhagen Publ. 1965

- HISTOCOMPATIBILITY TESTING
Munksgaard Copenhagen Publ. 1967

- HISTOCOMPATIBILITY TESTING
Edited by TERASAKI P. I. Munksgaard Copenhagen Publ. 1970

- Advance in TRANSPLANTATION
DAUSSET J., HAMBURGER J., MATHE G. ed. Munksgaard Cop. Pu. 1968

- HUMAN TRANSPLANTATION
RAPAPORT F. T. et DAUSSET J., ed. Grune & Stratton Publ. 1968

AMIEL J. L.
Système HL-A et maladies humaines.
Presse Med., (1971), 79.14.605-616.

ASTORGA G. P. et WILLIAMS R. C.
Altered reactivity in mixed lymphocyte culture of lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum., (1969), 12. 547-554.

BERNARD J.
La découverte du système principal d'histocompatibilité de l'homme.
Presse Med., (1967), 75. 47°. 2369

BETUEL H.
Sélections des donneurs et des receveurs : les groupes tissulaires.
Cahiers Med. Lyon., (1970), 46. 8°. 649-669

BINET J. L. et VILLENEUVE B.
Principe d'immunologie de greffe.
Revue du Prat., (1968), 18. 8°. 1107-1112

DAUSSET J.
Les iso-antigènes leucocytaires sont des antigènes d'histocompatibilité.
Presse Med., (1966), 74. 14°. 707-710.

DAUSSET J.
Le système Hu.I
Presse Med., (1967), 75. 47°. 2371-2374

DAUSSET J.
Les groupes tissulaires.
Revue du Prat., (1968), 18. 31° bis. 7-13.

DAUSSET J.
Les systèmes d'histocompatibilité et la susceptibilité au cancer.
Presse Med., (1968), 76. 28°. 1397-1400

DAUSSET J., COLOMBANI J., LEGRAND L., FEINGOLD N.
Le deuxième sub-locus du système HL-A.
Nouv. Rev. Franç. Hem., (1968), 8. 6°. 841-846

DAUSSET J., COLOMBANI J., LEGRAND L., FEINGOLD N.
Les sub-loci du système HL-A. Le système principal d'histocompatibilité de l'homme.
Presse Med., (1969), 77. 23°. 849-852

DAUSSET J., HORS J.
Les transplantations de reins effectuées entre donneurs et receveurs groupés dans le système HL-A.
Nouv. Presse Med., (1972), 1. 1273-1279

DAUSSET J., HORS J., BIGOT J.
Etude génétique de l'histocompatibilité HL-A dans 91 greffes de rein.
Presse Med., (1969), 77. 47°. 1699-1704

DAUSSET J., IVANYI P., COLOMBANI J., FEINGOLD N. et LEGRAND L.
Le système HuI. Etudes génétiques de population et de familles.
Nouv. Rev. Franç. Hem., (1967), 7. 6°. 897

DAUSSET J. et NENNA A.
Présence d'une leucoagglutinine dans le sérum d'un cas d'agranulocytose chronique.
C.R.Soc. Biol., (1952), 146. 1539-1541

DAVIES D. A. L.
Chemistry of transplantation antigens.
3rd. Int. Congr. Transplant. Soc., (1970), La Haye.

DORMONT J.
Les méthodes d'évaluation de l'histocompatibilité chez l'homme.
Presse Med., (1966),74. 14°. 705-706

FORBES J. F., MORRIS P. J.
Leucocyte antigens in Hodgkin's disease.
Lancet, (1970), 2. 849-851

GRUMET F. C., COUKELL A., BODMER J. G., BODMER W. F., Mac DEVITT H. O.
Histocompatibility (HL-A) antigens associated with systemic lupus erythematosus.
N. Engl. J. Med., (1971), 285. 193-196

HAMBURGER J., CROSNIER J., DESCAMPS B., ROWINSKA D.
The value of present methods used for the selection of organ donors.
3rd. Int. Congr. Transplant. Soc., (1970). La Haye.

HORS J., DAUSSET J.
Système HL-A et transplantation.
La revue de Médecine, (1970), 11. 3°. 137-140

JEANNET M.
Le système HL-A, système principal d'histocompatibilité chez l'homme.
Actua., (1970), 2. 24°. 18-22

KISSMEYER-NIELSEN F., SVEJGAARD A., HAUGE M.
Genetics of the human HL-A transplantation system.
Nature, (1968), 219. 1116

LEJEUNE G.
Les antigènes de transplantation.
Cahiers Med. Lyon, (1970), 46. 6°. 471-481

LIES R. B., MESSNER R. P., TROUP G. M.
Histocompatibility antigens and rheumatoid arthritis.
Arthritis and Rheumat., (1972), 15. 5°. 524-529

Mac DEVITT H. O., BODMER W. F.
Histocompatibility antigens responsiveness and susceptibility to disease.
Amer J. Med., (1972), 52. 1-8

MARCELLI-BARGE A., HORS J.
Système pluritissulaire HL-A.
E.M.C. Hémato (juillet 1972)

PATEL R., MICKEY M. R., TERASAKI P. I.
Leucocyte antigens and disease, Association of HL-A2 and chronic glomerulonephritis.
Br. Med. J., (1969), 2. 424-426

RUSSEL T. J., SCHULTES L. M., KUBAN D. J.
Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis.
N. Engl. J. Med., (1972), 287. 738-740

SEIGNALET J., CLOT J., SANY J. et SERRE H.
Les antigènes HL-A dans la polyarthrite chronique rhumatismale.
Nouv. Presse Med., (1972), 1. 2097-3002

SEIGNALET J., CLOT J., SANY J. et SERRE H.
Les antigènes HL-A dans la polyarthrite rhumatismale.
Nouv. Presse Med., (1973), 2. 510

SCHOLSSTEIN L., TERASAKI P. I., BLUESTONE R. et PEARSON C. M.
High association of HL-A antigen, W 27, with ankylosing spondylitis.
N. Engl. J. Med., (1973), 288. 704-706

STOKES P. L., ASQUITH P., HOLMES G. et coll.
Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease.
Lancet, (1972), 2. 162-164

WATERS H., KONRAD P., WALFORD R. L.
The distribution of HL-A histocompatibility factors and genes in patients with systemic lupus erythematosus.
Tissue Antigens, (1971), 1. 68-71

WHITE S. H., NEWCOMER V. D., MICKEY M. R., TERASAKI P. I.
Disturbance of HL-A antigen frequency in Psoriasis.
N. Engl. J. Med., (1972), 287. 740-743

ZERVAS J. D., DELAMORE I. W., ISRAELS M. C. G.
Leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease.
Lancet, (1970), 2. 634-635

INTRODUCTION 1

SYSTEME HL-A 3

ETUDE FAMILIALE 21

FACTEURS GENETIQUES DU PSORIASIS ET
DU RHUMATISME PSORIASIQUE

1 - Facteurs génétiques du psoriasis 28

2 - Facteurs génétiques du rhumatisme
psoriasique 32

ANTIGENES D'HISTOCOMPATIBILITE ASSOCIES
AVEC LE PSORIASIS 39

ANTIGENES HL-A DANS LES MALADIES RHUMATISMALES

1 - Système HL-A et PR 45

2 - Système HL-A et SA 47

INTERPRETATION 50

CONCLUSION 56

- BIBLIOGRAPHIE -

- SERMENT D'HIPPOCRATE -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes Confrères si j'y manque.